

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 7 月 22 日 (22.07.2004)

PCT

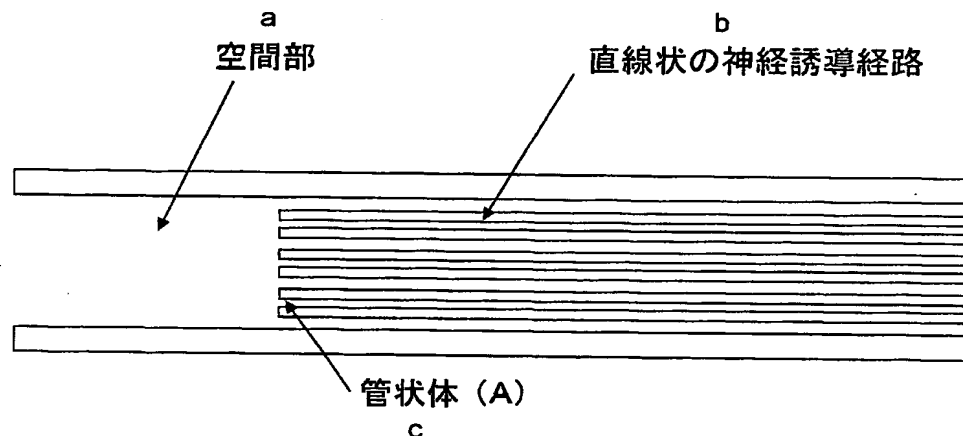
(10) 国際公開番号
WO 2004/060208 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61F 2/04, A61L 27/14, 27/50
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/017014
- (22) 国際出願日: 2003 年 12 月 26 日 (26.12.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2002-379796
2002 年 12 月 27 日 (27.12.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ニプロ株式会社 (NIPRO CORPORATION) [JP/JP]; 〒531-8510 大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 Osaka (JP).
上田 実 (UEDA, Minoru) [JP/JP]; 〒470-0135 愛知県日進市岩崎台 2 丁目 4 1 5 番 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 土居 信年 (DOI, Nobutoshi) [JP/JP]; 〒531-8510 大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 ニプロ株式会社内 Osaka (JP). 村橋 秀明 (MURAHASHI, Hideaki) [JP/JP]; 〒531-8510 大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 ニプロ株式会社内 Osaka (JP). 畠 賢一郎 (HATA, Kenichirou) [JP/JP]; 〒448-0801 愛知県刈谷市板倉町 2 丁目 10 番 3 号 サンビレッジ板倉 102 Aichi (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: NERVE REGENERATION-INDUCING TUBE

(54) 発明の名称: 神経再生誘導管



a... SPACE

b... LINEAR NERVE-INDUCING CHANNEL

c... TUBULAR BODY (A)

(57) Abstract: It is intended to provide a nerve regeneration-inducing tube wherein nerve is inserted into a tubular body and can be easily sutured and fixed without resort to any special instruments or operations, thereby allowing nerve cells to efficiently proliferate in the correct direction. Namely, a nerve regeneration-inducing tube which has a tubular body (A) being made of a nondegradable material or a bioabsorbable material and provided inside with a matrix (B) having linear nerve-inducing channels and being made of a biodegradable material or a bioabsorbable material, and in which a definite space is provided at one end of the tubular body (A).

[続葉有]



WO 2004/060208 A1



(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約: 本発明は、特別な器具、操作を要することなく、管状体の内部に神経を挿入し、容易に縫合固定を行うことができ、神経細胞が効率よく、正しい方向へ増殖伸長していくことができる神経再生誘導管を提供する。本発明の神経再生誘導管は、生体分解性材料または生体吸収性材料で形成された管状体 (A) が、内部に生体分解性材料または生体吸収性材料で形成された直線状の神経誘導経路を有するマトリックス (B) を備え、且つ、管状体 (A) の一方の端部に一定の空間部を設けてなる。

明 細 書

神経再生誘導管

技術分野

本発明は、神経再生誘導管に関する。さらに詳細には、病変、損傷のために切断したヒト組織または器官、例えば神経繊維、微細血管などを再生するための器具に関する。

背景技術

事故や災害あるいは疾患により、ヒトの神経、腱などの組織または器官が損傷し、自己の回復力により損傷部を治癒できない場合には、知覚、感覚、運動能力等に障害が発生している。このような患者に対して、近年の顕微鏡下で損傷部位を接続する技術の発展にともない、切断された部位を接続する外科縫合手術や、自己の神経・腱などを他の部位から採取し、移植することにより失われた機能を回復する自己神経移植などの治療が効果をあげている。

しかしながら、欠損した領域が大きすぎる場合は上記接続による修復は不可能であり、ある程度の障害が発生してもその損傷部分の障害よりも重要度が低いと思われる他の部分から神経を採取し、損傷部位へ移植することが必要であった。このような場合、最初に発生した部位の障害よりも重要度が低いとはいえない損傷を受けていない健全な他の部分の神経を採取するので、その部位には知覚、感覚、運動能力などの障害を発生させることになる。

自己神経移植の一例として、まず腓腹神経を採取し、損傷部分に該神経の移植することが挙げられるが、通常、足首から足の甲部分の皮膚感覚等が消失することが問題であった。

このため、他の部分（足首など）に支障を来すことなく、損傷部分の修復が可能な治療方法が切望されていた。

そこで、損傷部位に人工器具を用いて神経細胞増殖の足場を形成し、神経を

再生させて、もとの機能を回復させる方法について、これまで種々の研究がなされてきた。

例えば、異物が体内に残留することのない生体吸収性材料からなる管状体を用いて、神経を再生しようとする試みがなされている。（鈴木ら著，人工臓器，1998年，第27巻，第2号，p. 490～494参照）

しかしながら、管状体のみを用いた場合、切断された神経の両端部から若干の細胞増殖は見られるが、切断した神経が再度接合して回復することは困難であった。これは、細胞が増殖する場合、一般的に管状体の足場に付着し、そこから切断部分を埋める方向に増殖して行くが、切断部分を覆うのみでは切断端の間に空隙があり、その部分を全て埋め尽くすまでの間に細胞の増殖が止まるためである。

そこで、さらに、生体吸収性材料の管状体内部に神経細胞の増殖を誘導する足場を形成し、神経を再生させる種々の試みがなされている。例えば、管状体内部にコラーゲンの繊維束を挿入し、フィブロネクチン（FN）でコーティングしたものがある（特開平5-237139号公報，島田ひろき等著，人工臓器，1993年，第22巻，第2号，p. 359-363参照）。

しかしながら、かかる神経再生誘導管は管状体の端部を神経と縫合するため、チューブ端部が縫合部で裂けやすく、治療中に神経再生誘導管が神経から脱離してしまう恐れがあった。また、神経端部と誘導管端部を縫合するだけであったため、縫合部の隙間から、誤って管状体の外側に神経が成長してしまうことがあった。神経細胞以外の細胞が管状体内部に侵入し、神経細胞の伸長を阻害する恐れがあった。

このため、両端に神経を挿入する空間部を有する神経再生誘導管を用いた神経再生が試みられている（特許第2939700号公報）。

しかしながら、この場合、神経再生誘導管を神経欠損部の長さに応じて切断した後、締結スリーブ（短い管状体）を両端に接続し、神経を挿入するための空間部を形成する必要があった。

本発明の課題は、特別な器具、操作を要することなく、管状体の内部に神経を挿入し、容易に縫合固定を行うことができ、神経細胞が効率よく、正しい方向へ増殖伸長していくことができる神経再生誘導管を提供することにある。

発明の開示

本発明はこのような課題に鑑みてなされたものであり、生体分解性材料または生体吸収性材料で形成された管状体（A）が、内部に生体分解性材料または生体吸収性材料で形成されたスポンジ状のマトリックス（B）または／および直線状の神経誘導経路（C）を備えた神経再生誘導管において、管状体（A）の一方の端部に一定の空間部を設けることによって、上記課題が解決されることを見出し、本発明に到達した。

すなわち、本発明は、

（１）生体分解性材料または生体吸収性材料で形成された管状体（A）が、内部に生体分解性材料または生体吸収性材料で形成されたスポンジ状のマトリックス（B）または／および直線状の神経誘導経路（C）を備え、且つ、管状体（A）の一方の端部に一定の空間部を設けてなる神経再生誘導管、

（２）空間部の長さが約 1 ～ 20 mm である、上記（１）記載の神経再生誘導管、

（３）生体分解性材料が、生体内の分解酵素、酸またはアルカリにより分解するタンパク質、ポリペプチドまたはそれらの誘導体である、上記（１）記載の神経再生誘導管、

（４）生体吸収性材料が、液体及び気体の浸透を許容する多孔質物質である、上記（１）記載の神経再生誘導管、

（５）生体吸収性材料が、タンパク質、ポリペプチド、またはそれらの誘導体、多糖類またはそれらの誘導体、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、グリコール酸と乳酸の共重合体、乳酸とε-アミノカプロン酸の共重合体または脂肪族ポリエステルである、上記（１）記載の神経再生誘導管、

(6) 生体分解性材料または生体吸収性材料がコラーゲンである、上記(1)記載の神経再生誘導管、

(7) 管状体(A)が、繊維性材料で構成される、上記(1)記載の神経再生誘導管、

(8) 繊維性材料は、短繊維、長繊維、糸状体、綿状体、編織布、または不織布である、上記(7)記載の神経再生誘導管、

(9) スポンジ状のマトリックス(B)は、コラーゲンスポンジである、上記(1)記載の神経再生誘導管、

(10) 神経誘導経路(C)が、少なくとも1本以上の繊維からなり、管状体(A)の内部に長軸方向に挿入されて形成されたものである、上記(1)記載の神経再生誘導管、

(11) 神経誘導経路(C)が、少なくとも1つ以上の中空繊維から成り、管状体(A)の内部に長軸方向に形成されている、上記(1)記載の神経再生誘導管、

(12) 神経誘導経路(C)が、スポンジ状のマトリックス(B)中を貫通するように設けられた、上記(1)記載の神経再生誘導管、

(13) 神経誘導経路(C)が、繊維または中空繊維である、上記(1)記載の神経再生誘導管、および

(14) 空間部に挿入された中枢側神経端と管状体(A)、および末梢側神経端と管状体(A)の空間部を設けてない端部とを生体用縫合糸で縫合する、上記(1)記載の神経再生誘導管の使用方法、である。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明の神経再生誘導管の軸方向断面を示す図面である。

発明を実施するための最良の形態

本発明において、生体分解性材料または生体吸収性材料で形成された管状体

(A)とは、管状（中空）の成形品であり、その断面形状は円形のものに限定されず、楕円形や多角形など再生すべき神経組織に応じて種々選択することができるが、好ましくは、円形である。該管状体（A）は周囲にある組織の浸潤から神経が再生する空間を確保する役割を果す。本発明の管状体（A）としては特に、生体分解性または生体吸収性材料からなる繊維性材料で構成された管状体などが好ましい。この場合、該繊維性材料としては、短繊維、長繊維、糸状体、綿状体、編織布、不織布などが例示される。該繊維性材料の繊維径は通常、約5～1000 μ mであり、好ましくは約10～100 μ mである。また、該繊維が約0～200 μ m、好ましくは約0～100 μ mの間隙で巻きつけられた管状体（A）が好ましい。

管状体（A）の外径は、通常、約0.1～50mmであり、好ましくは約0.5～25mmである。また、内径は、通常、約0.05～40mmであり、好ましくは約0.3～20mmである

該管状体（A）は、その内腔部分にコラーゲンスポンジと直線状の神経誘導経路（C）が設けられていることが好ましい。

本発明において、スポンジ状のマトリックス（B）は神経再生の補助手段の1つである。スポンジ状のマトリックス（B）は、例えば、コラーゲンスポンジ、コラーゲン繊維などから構成される。スポンジ状のマトリックス（B）は、その内部で再生する神経の細胞に対して適切な密度と足場をあたえる。また、コラーゲン繊維から構成された短繊維、綿状体、不織布なども同様な効果が期待される。

スポンジ状のマトリックス（B）が、コラーゲンスポンジである場合、該スポンジの空隙率は、通常、約70～99.9%、好ましくは約80～99%である。このコラーゲンスポンジは、長手方向に貫通する直線状の神経誘導経路（C）を1つ以上有している。

さらに、他の補助手段は直線状の神経誘導経路（C）であり、再生する神経細胞に成長する方向性をあたえて、中枢側神経端が末梢側神経端に接合する時

間を短縮することができる。神経誘導経路（C）は、具体的には多数の長繊維、糸状体、織布、編物などで構成されるか、あるいは中空繊維である。

本発明において、管状体（A）の一方の端部に設けられた一定の空間部とは、管状体（A）の内腔部分であって、端部から一定の長さまでの空間部であり、マトリックス（B）、神経誘導経路（C）、その他の部材が挿入されていない部分である。神経細胞が成長するのは主に中枢側神経端のみであり、中枢側神経端だけチューブ内に挿入できればよく、両側に挿入部を設ける必要はない。空間部の長さ（深さ）は、通常、約1～20mmであり、好ましくは、約3～15mmである。

本発明の生体分解性材料とは、生体内の分解酵素、酸またはアルカリにより分解する材料であって、体液の浸透を許容する多孔質であることが特徴であり、例えば、コラーゲン、ゼラチンなどのタンパク質、ポリペプチド、またはそれらの誘導体が挙げられる。また、生体吸収性材料とは、体液の浸透を許容する多孔質物質であり、例えば、タンパク質、ポリペプチド、またはそれらの誘導体、多糖類またはそれらの誘導体、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、グリコール酸と乳酸の共重合体、乳酸とε-アミノカプロン酸の共重合体、またはラクチド重合体などの脂肪族ポリエステル（特許第2939750号公報参照）が挙げられる。これらの材料のうち、特にコラーゲンが好ましい。

本発明に使用されるコラーゲンとしては、その由来は特に限定されないが、一般的には、牛、豚、鳥類、魚類、霊長類、兎、羊、鼠、人などが挙げられる。また、コラーゲンはこれらの皮膚、腱、骨、軟骨、臓器などから公知の各種抽出方法により得られるものであるが、これらの特定の部位に限定されるものではない。さらに、本発明に利用されるコラーゲンのタイプについては、特定の分類可能な型に限定されるものではないが、取扱い上の観点から、I、III、IV型が好適である。これらの材料から管状体（A）を製造するには市法に従う。

本発明の一実施態様は、繊維径が約10～100μmであるコラーゲン繊維

を集束した、外径約0.5～20mmおよび内径約0.3～15mmである管状体（A）の内部に、空隙率が約70～99.9%であるコラーゲンスポンジを備え、さらに該スポンジを貫通して前記管状体（A）の内部長軸方向に設けられた直線状の空隙部を少なくとも1つ有する神経再生誘導管である。

また、本発明の別な実施態様は、繊維径が約10～100 μ mであるコラーゲン繊維を集束した、外径約0.5～20mmおよび内径約0.3～10mmである管状体（A）の内部に、空隙率が約70～99.9%であるコラーゲンスポンジと、そのスポンジを貫通するように直線状の誘導経路（C）として、直径約5～1000 μ mのコラーゲン繊維を内腔部分の約5～70%の容積に相当する量を挿入し、もしくは、該スポンジ層を貫通するように直径約5～1000 μ mの中空繊維を内腔部分の約5～70%の容積で形成してなる、末梢神経再生誘導路または脊椎神経再生誘導路を有する神経再生誘導管である。

本発明の神経再生誘導管の製造法について以下に詳述する。

まず、管状体（A）の製法の一例として、生体分解性材料または生体吸収性材料、例えばコラーゲンの溶液から常法に準じ、繊維状材料、例えば短繊維、長繊維、糸状体、綿状体、編織布、不織布などを作成し、該材料から管状体を製造する方法が挙げられる。この場合、コラーゲンを溶解する溶媒は、既知のいかなる物質を用いても良いが、常法に準じて水を使用することが好ましい。コラーゲン溶液濃度は、約0.1～30wt%であり、好ましくは約0.5～10wt%である。コラーゲン繊維を製造するための押出成形法としては、特に制限されないが、通常、凝固浴はエチルアルコールであり、押出速度は約100～500mm/秒である。凝固浴から取り出した繊維の希却は、コラーゲンの凝固が起きる約40℃付近以下であれば良いが、好ましくは約4℃～20℃に保つ。該繊維径は約10 μ m～100 μ mであることが好ましい。

上記繊維性材料から管状体（A）を作製するには、例えば、コラーゲン溶液を紡糸した連続繊維を、一定長さを有する管状基材に巻取ることにより、繊維を一定な連続した繊維巻取り物を得ることができる。該管状基材を取り除

くことによって繊維巻取り物は中空な管状体を形成する。該管状体を末梢神経または脊椎神経などの神経の修復または再生のために用いる場合、好ましくは、該管状体の管壁の厚さは、約0.1 mm～5 mmの範囲が適しており、外径は約0.3～2.0 mm、内径（内腔）は約0.1～1.0 mmおよび長さは任意である。内腔部分の直径は接続される神経の直径に依存するが、特に約0.5 mm～1.0 mmの範囲が適している。

次に、管状体（A）の内腔部分に神経を再生するための補助手段および神経を挿入する一定の空間部を設ける。

管状体（A）の内腔部分に充填されたスポンジ状マトリックス（B）は、コラーゲン溶液を支持体の内腔部分に注入し、自然乾燥、真空乾燥、凍結真空乾燥などの方法により形成させる。コラーゲン溶液を充填後に凍結し、真空にて乾燥する凍結真空乾燥法で形成することが、スポンジ状マトリックス（B）を均一に形成する上で好ましい。該コラーゲン溶液の濃度は約0.05～30%である。また、乾燥条件は、コラーゲン溶液が凍結した後、約0.08 Torr以下の真空に保つことが好ましい。

スポンジ状のマトリックス（B）とは、目視判定あるいは顕微鏡下に観察して、均一もしくは不均一な大きさの多数の空隙を有する区画が連続または不連続に分散した多孔質を構成した状態をいう。該内腔に形成するスポンジ状のマトリックスは、使用するコラーゲン溶液のコラーゲン濃度を変化させ、コラーゲン濃度の高いものから、順次、コラーゲン濃度を少ないものを充填する。充填するコラーゲン溶液の濃度を調整することにより、空隙が異なる層を有するマトリックスを得ることができ、用途に応じた様々な形態のものを形成することができる。管状体内腔の容積に対する、充填されたコラーゲン重量の割合を、充填率として表した場合、約0.05～30%が好ましく、さらに好適な充填率は、約0.5～15%である。

神経誘導経路（C）は、管状体（A）の内腔内部に設けられたコラーゲンスポンジを貫通するように設置されることが好ましい。

神経誘導経路（C）がコラーゲン繊維から構成される場合、コラーゲン繊維の直径は、通常、約 $5 \sim 1000 \mu\text{m}$ であり、好ましくは約 $10 \sim 100 \mu\text{m}$ である。また、前記管状体（A）の内部容積に対して、約 $5 \sim 70\%$ 、好ましくは約 $10 \sim 60\%$ に相当する量が挿入されていることが好ましい。

神経誘導経路（C）が中空繊維から構成される場合、その直径は、通常、約 $5 \sim 1000 \mu\text{m}$ 、好ましくは約 $10 \sim 100 \mu\text{m}$ である。また、前記管状体（A）の内部容積に対して、約 $5 \sim 70\%$ 、さらに好ましくは約 $10 \sim 60\%$ の容積を占めることが好ましい。

神経誘導経路（C）が中空繊維である場合の製造方法の一例として、スポンジ状のマトリックス（B）の成形中に、管状または円柱状の仮基材を挿入しておいて、成形後に該仮基材を取り除くことによって管状の空隙を形成し、神経誘導経路（C）とする方法が挙げられる。

スポンジ状のマトリックス（B）および神経誘導経路（C）は、管状体（A）の長さより短くなるように作製される。かつ、スポンジ状のマトリックス（B）および／または神経誘導経路（C）は、管状体（A）の一端に接して内部に配置される。これによって、もう一方の端部に、神経を挿入するための一定の空間部が形成される。

上記方法で得られる神経再生誘導管は、必要によりさらに種々公知の物理的または化学的架橋処理を施してもよい。架橋処理を施す段階は問わない。すなわち各種架橋処理を施した管状体、マトリックス、神経誘導経路などで神経再生誘導管を形成しても良いし、神経再生誘導管を形成した後各種架橋処理を施しても良い。また、2種以上の架橋処理を併用しても良く、その際、処理の順序は問わない。この架橋処理により、生体内に移植された際に分解・吸収される時間を、未架橋の場合に比較して飛躍的に遅延させることが可能となり、また物理的強度も向上する。したがって、神経再生誘導管で神経の欠損部を補填または補綴する場合に、組織の再生を完了するまでの期間、体内で必要な強度を維持することが可能となる。

物理的架橋方法の例としては γ 線照射、紫外線照射、電子線照射、プラズマ照射、熱脱水反応による架橋処理などが挙げられ、化学的架橋方法の例としては、例えばジアルデヒド、ポリアルデヒドなどのアルデヒド類、エポキシ類、カルボジイミド類、イソシアネート類などとの反応、タンニン処理、クロム処理などが挙げられる。

また、上記方法で得られる神経再生誘導管は、生分解性物質でコーティングを施してもよい。生分解性物質としては、コラーゲン、ヒアルロン酸などが挙げられる。

さらに、各種成長因子、薬剤等を含浸させ、細胞増殖能を活性化することもできる。

本発明の人工血管は、医療用として使用する前に、 γ 線滅菌、紫外線滅菌等の公知の方法によって、滅菌処理を施すことが好ましい。熱滅菌は、生体分解性材料または生体吸収性材料としてコラーゲンを用いる場合、コラーゲンの耐熱性の低さから好ましくない。

本発明の神経再生誘導管は、生体内で損傷した神経組織に、常法に従って縫合し、生体内で自然に治癒するまで放置する。本発明において、神経とは生体の神経組織であり、特にヒトの末梢神経または脊椎神経などが好ましい。

縫合手段は通常の生体用縫合系でもって、空間部に挿入された中枢側神経端と誘導管の管状体（A）、および末梢側神経端と誘導管の空間部を設けてない端部を縫合するものである。空間部に挿入された中枢側神経端は、管状体（A）の端部から一定の長さ挿入された部分のどこを管状体（A）と縫合してもよい。従来と比べて縫合手術を容易に行うことができる。切断された神経の場合には、このように神経再生誘導管と切断された神経端とを縫合することのみで神経の再生が見られる。

また、本発明により得られる神経誘導管は、コラーゲンが元来持ち合わせている、生体内および体表面における分解性および吸収性を有し、毒性もほとんどなく、自体公知の方法に従って、医療用目的で人間や動物に安全に使用でき

る。

本発明においては、神経再生誘導管について記載しているが、同様の管状物を他の用途に用いることもできる。例えば、人工気管、人工食道、人工尿管等として、組織工学分野・再生医療分野における補填および補綴目的で体内に移植することができる。

次に本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

〔実施例 1〕

まず、酵素可溶化コラーゲンを水に溶解して 5 % 水溶液を作製し、常法に準じて凝固浴中に押出すことにより、直径約 160 μ m のコラーゲン繊維を作製した。

次に、得られたコラーゲン繊維を直径 2.5 mm のポリフッ化エチレン系繊維製の円筒鋳型に巻き付けた。乾燥後 1 % コラーゲン水溶液を含浸させ、続いて 5 % コラーゲン水溶液を含浸させて、円筒鋳型に巻きつけた糸状物を溶解しながら 5 % コラーゲン水溶液を塗布した。このようにコラーゲン繊維を巻付けた後コラーゲン水溶液を含浸させることによって層を積層して、コラーゲン製の管状体を形成させた。さらに、この管状体の最外層にコラーゲン繊維を巻き付けた。巻き付け後に作製された管状体に対して、熱架橋処理を行った。次に、熱架橋された筒状体にコラーゲン水溶液を含浸させ、再び熱架橋処理を行った。管状体を乾燥させた後、熱架橋を行い、内径 2.5 mm、外径 3.3 mm、長さ 5 cm のコラーゲン製の管状体 1 を作製した。該管状体 1 の内腔に長さ 5 cm のコラーゲン繊維束 2 を挿入し、片端に長さ 5 mm の空間部 3 を設けた（図 1 参照）。内腔部分がコラーゲン繊維からなる構造を持つ、全体がコラーゲンから成る神経再生誘導管を作製した。

〔実験例 1〕

実施例 1 で作製した神経再生誘導管を用いて犬の神経再生実験を実施した。

再生する組織としては犬末梢神経を選択した。

犬腓骨神経を切断して30mmの欠損部位を作製した。この欠損部の長さに合わせて、予め25kGyの γ 線滅菌処理を行った神経再生誘導管の空間部を設けていない一端部を切断して35mmのチューブ片を作製した。切断端と反対側にある空間部の長さは5mmとした。犬腓骨神経の中枢側をチューブ片端のスペースに挿入し、10-0ポリアミド系縫合系により複数箇所縫合固定した。他端は神経の切断端（末梢側）に10-0ポリアミド系縫合系により複数箇所縫合固定した。

実施例1にて作製した神経再生誘導管は、中枢側神経端部が確実に神経再生誘導管の空間部に挿入されるため、縫合を容易に行うことができた。縫合固定後、30日経過後に、神経再生誘導管を縫合した部分を取り出し、ヘマトキシリン-エオシン（HE）染色で神経再生の状態を確認した。神経の再生方向が確実に誘導管内部に誘導されていることが確認された。また、縫合部分の隙間から、外部の細胞が浸潤することもなかった。

産業上の利用可能性

本発明の神経再生誘導管は、一方の端部のみに神経を挿入する空間部を設ける構造により、手術時に空間部を設けていない端部側を、神経欠損長に応じて切断し、容易に長さを調節できる。

また、再生していく細胞に対し、成長の足場と共に成長の方向性をあたえることで、迅速かつ確実に目的の神経欠損部を再生し、修復することが可能である。さらに、一方の端部に一定の空間部を有するため、神経端部（中枢側）が確実に神経再生誘導管内部に挿入され、神経の再生方向を確実に誘導管内部に誘導することができる。また縫合部分の隙間から外部の細胞が浸潤することがない。

さらに、本発明の神経再生誘導管を用いた場合、空間部に挿入された中枢側神経端は、管状体（A）の端部から一定の長さ挿入されたどの部分を管状体（

A) と縫合してもよいため、従来と比べて縫合手術を容易に行うことができ、また、神経を神経再生誘導管と強固に縫合することができる。

請 求 の 範 囲

1. 生体分解性材料または生体吸収性材料で形成された管状体（A）が、内部に生体分解性材料または生体吸収性材料で形成されたスポンジ状のマトリックス（B）または／および直線状の神経誘導経路（C）を備え、且つ、管状体（A）の一方の端部に一定の空間部を設けてなる神経再生誘導管。
2. 空間部の長さが約1～20mmである、請求項1記載の神経再生誘導管。
3. 生体分解性材料が、生体内の分解酵素、酸またはアルカリにより分解するタンパク質、ポリペプチドまたはそれらの誘導体である、請求項1記載の神経再生誘導管。
4. 生体吸収性材料が、液体及び気体の浸透を許容する多孔質物質である、請求項1記載の神経再生誘導管。
5. 生体吸収性材料が、タンパク質、ポリペプチド、またはそれらの誘導体、多糖類またはそれらの誘導体、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、グリコール酸と乳酸の共重合体、乳酸とε-アミノカプロン酸の共重合体または脂肪族ポリエステルである、請求項1記載の神経再生誘導管。
6. 生体分解性材料または生体吸収性材料がコラーゲンである、請求項1記載の神経再生誘導管。
7. 管状体（A）が、繊維性材料で構成される、請求項1記載の神経再生誘導管。
8. 繊維性材料は、短繊維、長繊維、糸状体、綿状体、編織布、または不織布である、請求項7記載の神経再生誘導管。
9. スポンジ状のマトリックス（B）は、コーゲンスポンジである、請求項1記載の神経再生誘導管。
10. 神経誘導経路（C）が、少なくとも1本以上の繊維からなり、管状体（A）の内部に長軸方向に挿入されて形成されたものである、請求項1記載の神経再生誘導管。
11. 神経誘導経路（C）が、少なくとも1つ以上の中空繊維から成り、管状

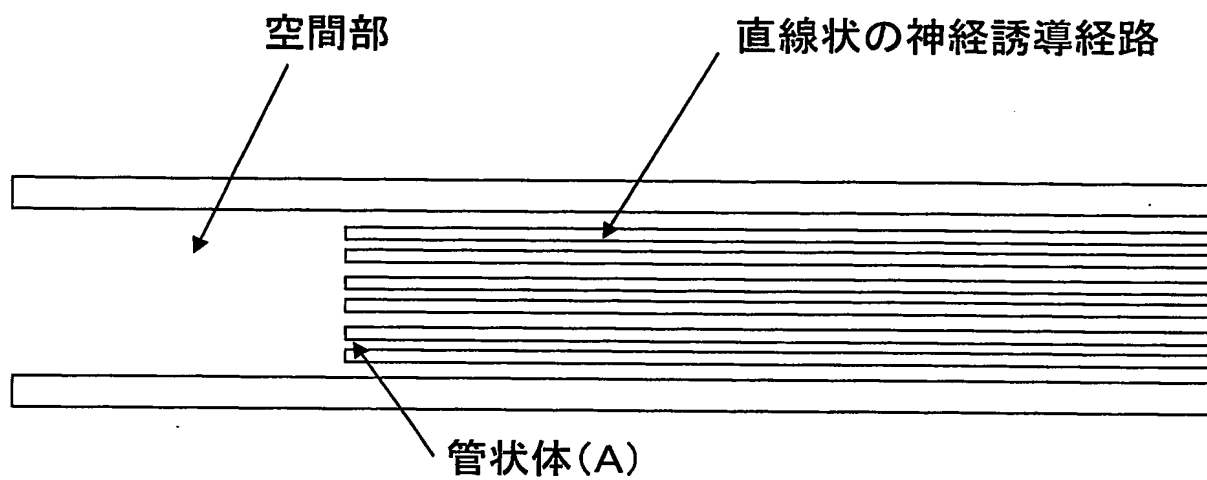
体（A）の内部に長軸方向に形成されている、請求項 1 記載の神経再生誘導管。

1 2. 神経誘導経路（C）が、スポンジ状のマトリックス（B）中を貫通するように設けられた、請求項 1 記載の神経再生誘導管。

1 3. 神経誘導経路（C）が、繊維または中空繊維である、請求項 1 記載の神経再生誘導管。

1 4. 空間部に挿入された中枢側神経端と管状体（A）、および末梢側神経端と管状体（A）の空間部を設けてない端部とを生体用縫合系で縫合する、請求項 1 記載の神経再生誘導管の使用方法。

第 1 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/17014

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61F2/04, A61L27/14, 27/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61F2/06, A61L27/14, 27/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1940-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2002-320630 A (Nipro Corp.), 05 November, 2002 (05.11.02), Full text; all drawings & EP 1254671 A1 & US 2002/161450 A1	1-10, 12, 13 11
Y	WO 88/06871 A1 (BOWALD, staffan, Folke), 22 September, 1988 (22.09.88), Full text; all drawings & JP 2939750 B2 & EP 351411 A1	11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"B" document published on or after the international filing date
"C" document which throws doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of ~~the~~ completion of the international search
17 March, 2004 (17.03.04)

Date of mailing of the international search report
06 April, 2004 (06.04.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/17014

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 14 pertains to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, ~~the international search report is~~ restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61F 2/04
A61L27/14, 27/50

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61F 2/06
A61L27/14, 27/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1940-1996年
日本国公開実用新案公報 1971-2004年
日本国登録実用新案公報 1994-2004年
日本国実用新案登録公報 1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J 2002-320630 A (ニプロ株式会社) 2002. 11. 05, 全文, 全図 &EP 1254671 A1 &US 2002/161450 A1	1-10, 12, 13 11
Y	WO 88/06871 A1 (BOWALD, Staffan, Folke) 1988. 03. 22, 全文, 全図 2939750 B2 &EP 351411 A1	11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願の前に出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (補償請求)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「T」 国際出願以前、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 03. 2004

国際調査報告の発字日

06. 4. 2004

国際調査機関の名称及び所在地

日本特許庁 (ISA/JP)

〒100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

寺澤 忠司

3E

9623

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 14 は、手術又は治療による人体の処置方法に該当し、PCT 17 条(2)
(a)(i) 及び PCT 規則 39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が調査することを
要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしてい
ない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に
従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手続料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。